

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS.

Année 1904

THÈSE

N° 240

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 2 mars 1904, à 1 heure.

PAR

Roger COUDERC

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

MÉDICATION HYPOTENSIVE

ET EN PARTICULIER

DU

NITRITE DE SOUDE

Président : M. POUCHET, Professeur.

*Juges : { M. BRISSAUD, Professeur.
M. GAUGHER, Professeur.
M. DESGREZ, Agrégé.*

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, RUE CASIMIR-DELAVIGNE ET 12, RUE MONSIEUR-LE-PRINCE
(anciennement 36, rue Serpente.)

1904

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen	M.	DEBOVE.
Professeurs	MM.	POIRIER
Anatomie.....		CH. RICHET.
Physiologie.....		GARIEL.
Physique médicale.....		GAUTIER.
Chimie organique et chimie minérale.....		BLANCHARD.
Histoire naturelle médicale.....		BOUCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....		HUTINEL.
Pathologie médicale.....		BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale.....		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....		CORNIL.
Histologie.....		MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.....		BERGER.
Pharmacologie.....		POUCHET.
Thérapeutique.....		GILBERT.
Hygiène.....		N.
Médecine légale.....		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		DEJERINE.
Pathologie comparée et expérimentale.....		CHANTEMESSE.
Clinique médicale.....		LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants.....		HAYEM.
Clinique des maladies syphilitiques.....		DIEULAFOY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....		DEBOVE.
Clinique des maladies nerveuses.....		GRANCHER.
Clinique chirurgicale.....		GAUCHER.
Clinique ophtalmologique.....		JOFFROY.
Clinique des voies urinaires.....		RAYMOND.
Clinique d'accouchement.....		TERRIER.
Clinique de gynécologie.....		DUPLAY.
Clinique de chirurgie infantile.....		LE DENTU.
		TILLAUX.
		DE LAPERSONNE.
		GUYON.
		PINARD.
		BUDIN.
		POZZI.
		KIRMISSON.

MM.

ACHARD.
AUVRAY.
BEZANÇON.
BONNAIRE.
BROCA (Aug.).
BROCA (André).
CHASSEVANT.
CUNEO.
DEMLIN.
DESGREZ.

Agrégés en exercice :

DUPRÉ.
FAURE.
GILLES DE LA TOURETTE.
GOSSET.
GOUGET.
GUIART.
HARTMANN.
JEANSELME.
LANGLOIS.
LAUNOIS.

LEGRY.
LEGUEU.
LEPAGE.
MARION.
MAUCLAIRE.
MERY.
POTOCKI.
RÉMY.
RENON.
RICHAUD.

RIEFFEL.
TEISSIER.
THIERY.
THIROLOIX.
THOINOT.
VAQUEZ.
WALLICH.
WALTHER.
WIDAL.
WURTZ.

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Secrétaire de la Faculté : GRISEZ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

HOMMAGE D'AFFECTION ET DE PROFONDE RECONNAISSANCE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

INTRODUCTION

La tradition veut, qu'avant de commencer ce travail, qui couronne les études médicales, on remplisse envers ses maîtres un devoir de respectueuse reconnaissance ; moins peut-être pour bien adresser de trop modestes remerciements, que pour continuer à mettre sa vie professionnelle et scientifique, sous leur bienveillante protection.

Les premières années de nos études sont déjà presque assez lointaines pour qu'il nous soit particulièrement agréable de remercier nos maîtres de la faculté de Toulouse. Tandis que M. le Pr Caubet, nous découvrait les secrets de l'art clinique, M. le Pr Jeannel, nous apprenait les méthodes chirurgicales. Nous n'oublierons pas M. le Dr Bezy, dont la paternelle bonhomie et la verve intarissable s'appli-

quait à illustrer pour nos intelligences de néophytes, les premiers préceptes de la médecine infantile.

A Paris, M. le D^r Blum, nous indiqua les règles de la chirurgie et de l'antisepsie modernes ; M. le P^r Richelot voulut bien nous accueillir dans son magnifique service de Saint-Louis, et compléter cet enseignement.

Nous gardons à M. le D^r Gouraud, une reconnaissance particulière, pour la bienveillance inlassable, avec laquelle, à l'hôpital de la Charité, au pied du lit du malade, il nous apprit à discuter un diagnostic et à établir un traitement.

A la maternité de Saint-Antoine, M. le D^r Bar, avec un éclectisme purement scientifique, nous apprit les règles précises d'un accouchement, l'antisepsie obstétricale, les premiers soins nécessaires à un nouveau né.

Enfin, dans le vieil hôpital de la Salpêtrière, à la Clinique Charcot, où tous les images protectrices du maître, se continue son illustre enseignement, M. le P^r Raymond, nous initia à la branche, la plus nouvelle, la plus troublante, et peut-être la plus féconde des sciences médicales.

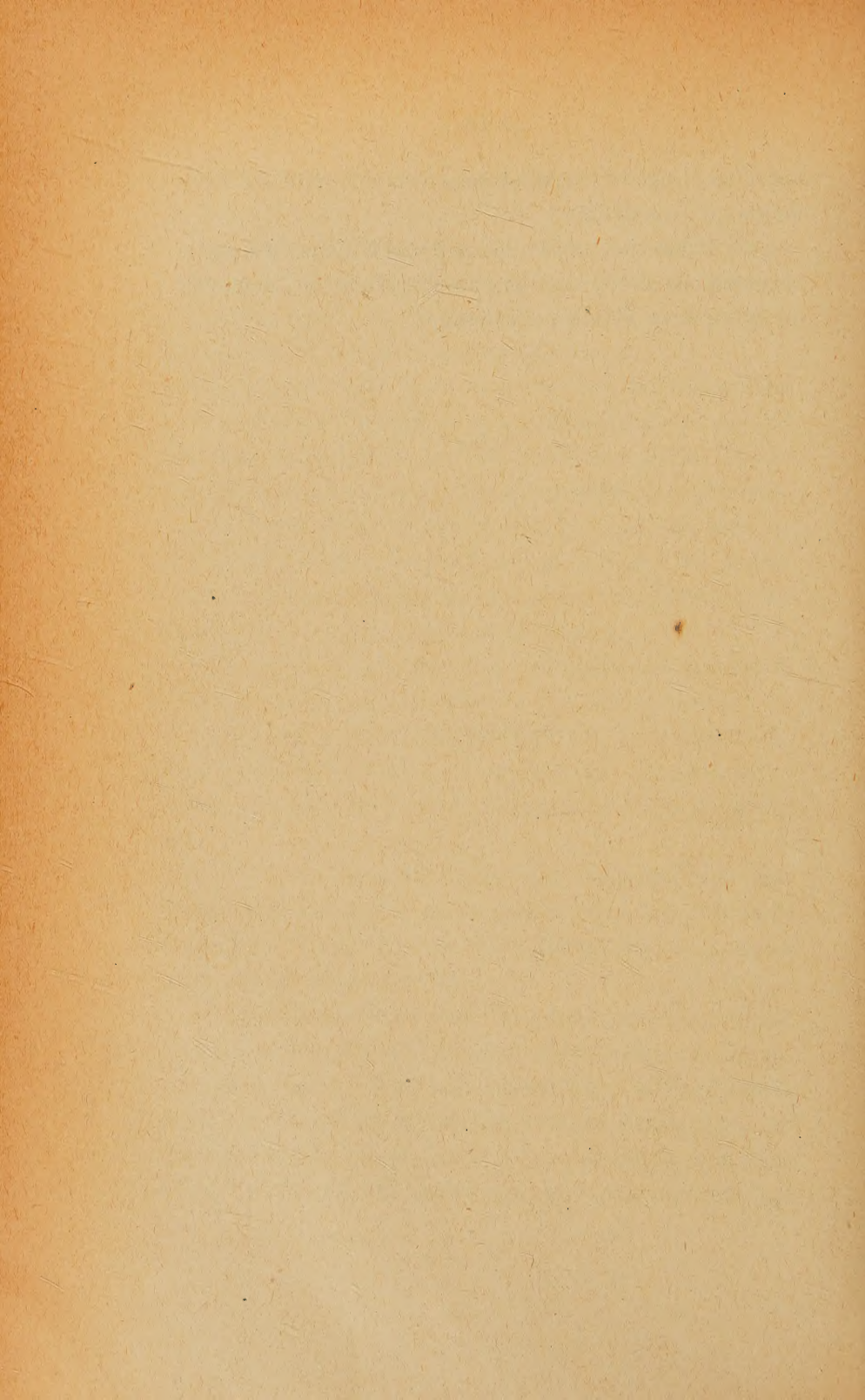
M. le P^r de Lapersonne et M. le D^r Lermoyez ont bien voulu nous permettre de compléter dans leur Clinique respective, l'étude spéciale des maladies des yeux, de la gorge, des oreilles et du nez.

Avant de quitter ces chères années d'études nous adressons à tous ces maîtres nos plus sincères remerciements.

Nous remercions aussi tout spécialement, M. le P^r Albert Robin, qui a bien voulu mettre à notre disposition, les observations qu'on trouvera dans la partie clinique de cette thèse ; et M. le D^r Chevalier qui, avec une bienveillante

amitié, à dirigé ce travail et nous a communiqué les documents qu'il possédait.

M. le P^r Pouchet nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse : nous lui adressons l'hommage de notre bien vive reconnaissance.



CHAPITRE PREMIER

L'Hypertension artérielle.

Il nous paraît utile avant d'étudier la médication hypotensive et en particulier le nitrite de soude, de définir l'hypertension artérielle, ses causes et ses dangers.

« Le terme de tension artérielle, dit Marey, est souvent substitué à celui de pression du sang dans les artères ; en effet, la pression du sang n'est autre chose que la réaction actuelle de l'élasticité des parois des vaisseaux. »

Cette tension artérielle est variable suivant les sujets. Un peu plus faible chez la femme que chez l'homme, elle augmente avec l'âge. On peut dire que la pression artérielle normale oscille entre 14 et 18 cm. ; au-dessus de ce chiffre il y a hypertension.

Deux facteurs entrent en jeu pour déterminer la pression artérielle, le moteur central, le cœur, et la résistance périphérique, les artères. Le volume de la masse sanguine, elle-même, paraît avoir peu d'importance.

Il est en effet démontré qu'une saignée n'abaisse la tension artérielle que d'une façon peu sensible et tout à fait passagère. D'après Arloing, pour obtenir un abaissement durable il faudrait extraire les $\frac{2}{3}$ de la masse sanguine. Pour l'augmenter, d'après Dastre, il faudrait ajouter au moins $\frac{1}{8}$ de sang. Il se produit dans tous les cas une régulation automatique, presque instantanée.

L'influence du cœur, autrement importante, n'est que secondaire et réflexe. Le moteur cardiaque règle surtout son effort sur la résistance à vaincre.

Mais par un cercle vicieux singulier, à mesure que l'obstacle augmente, c'est-à-dire que les artères périphériques se resserrent, le cœur s'hypertrophie, redouble d'énergie, et la pression artérielle se trouve doublement accrue.

Tout ce qui diminue le calibre et l'élasticité des artères augmente la pression sanguine.

La grande cause de l'hypertension artérielle est l'artériosclérose. L'artério-sclérose est une intoxication, que cette intoxication s'établisse soit par une alimentation défectueuse, à la suite d'un régime carné excessif, par exemple, soit par viciations des échanges organiques, comme dans la goutte. Les poisons microbiens ont peu d'influence sur elle, et la syphilis ne produit que rarement l'artério-sclérose. Les poisons chimiques, comme l'alcool, amènent plus tôt de la stéatose artérielle. Aussi, les grands mangeurs deviennent-ils plus rapidement artério-scléreux que les gros buveurs.

La nicotine, conduit peu à l'artério-sclérose, mais en dehors de toutes lésions anatomiques précises, elle a une action vaso-constrictive considérable, et par cela même,

provoque de l'hypertension artérielle, dans certains cas de tabagisme aigu.

La néphrite chronique interstitielle est régulièrement accompagnée d'une élévation de la pression sanguine. Un rein scléreux diminue en effet la diurèse, et rétrécit le volume de ses vaisseaux. Mais si on songe à ce qui a été dit plus haut, on comprendra que l'intoxication alimentaire est singulièrement favorisée par l'insuffisance rénale, d'où artério-sclérose concomittante.

De son côté, le cœur redouble d'efforts et s'hypertrophie. De fait, la recherche de l'hypertension artérielle est un moyen de reconnaître un mal de Bright à son début. Chez les Brightiques, la tension artérielle moyenne est de 25 à 26 cm. Mais elle peut aller jusqu'à 28, 29 et même 30 centimètres.

L'urémie, bien entendu, augmente également la pression artérielle.

Les ouvriers qui manient le plomb sont exposés à la néphrite et à l'artério-sclérose. On rencontre donc également chez eux de l'hypertension artérielle. De plus il ne faut pas oublier que le plomb est un vaso-constricteur périphérique énergique. Cependant l'hypertension déterminée par le saturnisme est moindre que celle des Brightiques. La moyenne est de 19 à 21 centimètres au lieu de 25 à 26. Une tension de 26 centimètres est rare chez ces malades.

Le diabète élève également la tension artérielle.

L'hypertension artérielle offre par elle-même de graves dangers. Chez les tuberculeux, elle favorise les hémoptisies. Il est à remarquer, d'ailleurs, que lorsque ces malades

n'ont pas de complications : artério-sclérose néphrite, interstitielle, saturnisme, par exemple, l'hypertension est de règle. Potain a même pu en faire un moyen de diagnostic précoce.

Les épistaxis rebelles chez les adolescents et les arthritiques ont souvent pour cause l'hypertension artérielle.

Chez les femmes, aux époques menstruelles, elle peut provoquer de sérieuses ménorrhagies.

Chez les anévrysmateux, l'hypertension artérielle est une continuelle menace de mort subite.

Enfin, une tension artérielle élevée favorise l'hémorragie cérébrale et l'apoplexie. Dans un travail de V. Basch on trouve sept apoplectiques dans vingt cas où l'hypertension a été constatée.

Il nous sera permis d'ajouter que si l'artério-sclérose est une des principales causes d'hypertension artérielle, cette hypertension artérielle, elle aussi, est une cause d'artério-sclérose. Huchard décrit sous le nom de *presclérose*, un état présentant une série troubles fonctionnels dont le plus apparent est l'hypertension artérielle, alors qu'aucune lésion vasculaire n'est encore constatée. Et cette formule de M. le professeur Robin : Si la fonction crée l'organe, la maladie de la fonction crée la maladie de l'organe, n'est-elle pas conforme au plus logique évolutionisme. En d'autres termes, les troubles fonctionnels précéderaient toute lésion anatomique précise. En présence de ces constatations, on peut se demander si la nicotine, par exemple, ne produit pas à elle seule l'artério-sclérose, par la continuité de son action constrictive. Ces notions de pathogénie feraient de la médication hypertensive, une thérapeutique préventive des cardiopathies artérielles.

L'hypertension artérielle se reconnaît à des signes subjectifs et à des signes objectifs.

Les premiers sont des algidités locales, les vertiges, la céphalie, la pâleur des téguments survenant par accès.

Les signes objectifs sont fournis par le cœur et par le pouls.

La percussion de la région précordiale nous montre l'hypertrophie. La palpation nous révèle un choc précordial très violent, qui indique l'hypertension.

Mais les deux signes cliniques pathognomoniques de l'hypertension artérielle sont d'après Huchard :

1° *Le retentissement diastolique de l'aorte*, en coup de marteau, à la base du cœur et du côté droit du sternum. Du côté gauche, ce même retentissement signifie hypertension dans la petite circulation.

2° *La stabilité du pouls et son type inverse*. Lorsqu'un individu normal passe de la position verticale à la position horizontale, le nombre de ses pulsations diminue de 6 à 8. Chez les hypertendus, au contraire, le nombre des pulsations reste le même (stabilité du pouls) ou bien est plus élevé dans la position horizontale que dans la position verticale (type inverse).

Mais cette règle de Huchard ne paraît pas constante ainsi que le prouve les exemples suivants :

1° Malade couché. — Pouls 81. — Tension 24.

— debout. — 96. — 29.

2° — couché. — 80. — 19-20.

— debout. — 100. — 18 1/2.

3° — couché. — 100. — 28.

— debout. — 108. — 30.

Aussi, est-il bon d'avoir recours à une méthode plus rigoureusement scientifique qui permet de reconnaître et de *mesurer* l'hypertension artérielle : cette méthode est la *sphygmomanométrie*.

Les appareils employés dans cette méthode sont les sphygmomanomètres. Leur principe est d'effacer la pression artérielle à l'aide de la contre pression d'un élément fluide (eau ou air) contenu dans une pelote, et de mesurer cette compression au moment où les battements de l'artère étudiée cessent de se faire sentir.

Nous ne décrivons pas le premier en date de ces appareils, celui du professeur Basch où l'eau est le fluide employé.

Le sphygmomanomètre le plus employé en France est celui de Potain.

Il se compose d'une ampoule en caoutchouc, d'un tube de remplissage et d'un manomètre métallique.

L'ampoule se compose de 4 secteurs dont trois en caoutchouc assez résistant pour ne pas se laisser distendre par une pression minimum d'au moins 30 centimètres de mercure et d'un aussi mince et aussi souple que possible, d'un tube résistant réunissant l'ampoule à un manomètre métallique et de calibre réduit. Sur le parcours de ce tube se trouve un robinet, pouvant s'embrancher à une poire en caoutchouc qui insufflera le volume d'air convenable. Il est bon de donner une tension initiale de 3 centimètres de hauteur environ.

L'artère choisie est la radiale. Il est nécessaire que l'avant bras soit dans le repos le plus absolu pour que la contraction musculaire ne soit point une cause d'erreur.

On le place, horizontalement, en demi-pronation, la main pendante vers le bord cubital : L'extrémité inférieure de l'avant-bras doit reposer sur un coussin résistant. On applique la partie mince de l'ampoule sur l'artère à la partie inférieure de la gouttière radiale, jusqu'à ce que l'on ne sente plus les battements, à ce moment on lit la pression manométrique.

La négligence de ces précautions minutieuses, négligence évitable il est vrai, mais surtout la sensibilité tactile variable avec chaque opérateur sont des causes d'erreur. Si ces erreurs peuvent être réduites à un minimum par des mains exercées, on doit cependant en tenir compte dans un examen rigoureusement scientifique.

C'est pour remédier à cet inconvénient que M. Riva-Rocci, et MM. Enriquez et Hallion ont construit deux nouveaux sphygmomanomètres. L'appareil de Potain est le plus employé, nous l'avons décrit ; pour ceux de MM. Riva-Rocci, Enriquez et Hallion, nous nous bornerons à indiquer qu'on mesure la pression nécessaire à l'écrasement de l'artère humérale, et qu'on reconnaît cet écrasement à l'effacement complet du pouls. On comprendra que cette constatation demande bien moins d'habitude et de finesse, que celle qui est nécessaire dans l'emploi de l'appareil Potain.

Nous signalerons aussi simplement dans ce travail le tonomètre de Gaertner qui sert à mesurer la tension artério-capillaire.

L'hypertension artérielle reconnue à l'aide de signes cliniques et d'appareils spéciaux. quel est son traitement?

Dans le chapitre suivant, avant d'étudier l'emploi du

nitrite de soude, sujet de cette étude, nous nous occuperons des autres médicaments hypotenseurs et de leurs indications spéciales; mais avant qu'il nous soit permis de dire un mot de l'hygiène qui domine tous les cas d'hypertension artérielle, et qui, appliquée dans cette période de *presclérose*, décrite par Huchard, pourrait peut-être prévenir à elle seule l'artério-sclérose définitive.

Un exercice modéré, le séjour dans un climat également tempéré, loin des hautes altitudes, loin également de la mer, capable d'amener un surmenage circulatoire considérable, sont recommandables aux hypertendus.

Mais la véritable hygiène de l'hypertension artérielle et par conséquent de l'artério-sclérose consiste en un régime alimentaire approprié.

Toutes les boissons excitantes, le thé, le café, le vin pur doivent être défendues. La quantité de boissons ingérée a bien moins d'importance que sa qualité. On le comprendra en se rappelant que le volume de la masse sanguine a peu d'influence sur la tension artérielle. Cependant, il vaut mieux boire modérément. Il est évident que les boissons diurétiques, comme le lait, par exemple, sont au contraire recommandées.

L'usage du tabac doit être rigoureusement interdit.

Mais tout le soin doit porter sur le choix des aliments.

Les viandes faisandées, mal cuites, renferment des toxines alimentaires, ayant une action vaso-constrictive considérable et conduisant rapidement à l'artério-sclérose. On instituera donc le régime lacto-végétarien, ou le régime lacté pur. On proscrira toutes les viandes faisandées, le gibier (celui-ci sera d'autant plus dangereux, que l'animal

aura été plus fatigué par la course et la chasse), le poisson, surtout le poisson de mer, les fromages forts, les salaisons, les conserves. Les bouillons, les potages gras devront être également défendus.

Ce régime fidèlement suivi, et accompagné d'une thérapeutique hygiénique en quelque sorte, exposée au début du chapitre suivant — massage musculaire, massage abdominal, balnéothérapie — soulagera l'hypertension artérielle dans l'artério-sclérose constituée, et pourra surtout la prévenir, s'il est appliqué dans la période d'hypertension artérielle pure ou de presclérose.

CHAPITRE II

De la médication hypotensive en général.

La médication hypotensive proprement dite ne consiste pas seulement dans l'emploi des médicaments hypotenseurs.

En dehors du régime dont nous venons de parler et de l'hygiène qui devra toujours, chez les artério-scléreux, constituer la base du traitement, il existe un certain nombre d'adjuvants utiles toujours, nécessaires quelquefois, qui, par un emploi méthodique et constamment surveillé par le médecin, donneront des résultats souvent plus avantageux pour le malade que la médication elle-même.

Ce sont :

Le massage,

La balnéothérapie,

Le traitement hydro-minéral.

L'emploi du massage méthodique et d'une gymnastique musculaire appropriée, a pris dans ces derniers temps une assez grande importance à la suite d'une étude systématique. On sait, à l'heure actuelle, que les mouvements provoqués et la compression alternative des muscles, ont pour but de favoriser, d'une façon active, la circulation périphérique. Il passe dans les muscles traités par le massage, cinq à neuf fois plus de sang que dans le muscle à l'état de repos. On conçoit sans peine que cette exagération de la circulation périphérique, par suite de la vasodilatation, provoque un abaissement de la tension sanguine. C'est, en quelque sorte, une saignée interne que l'on pratique.

Cette exagération de la circulation capillaire produit non seulement, une déplétion sanguine considérable, et par suite un soulagement du cœur, mais encore elle est susceptible de provoquer une désintoxication du sang. Le massage musculaire agit d'une façon analogue à celle des iodures, lorsque ceux-ci, par suite du rappel dans le sang, du sérum extravasé dans les espaces lymphatiques et périlymphatiques, le ramènent chargé de produits de désassimilation. On favorise donc par le massage musculaire l'élimination des produits de désintégration des matières albuminoïdes, et si l'on réfléchit que les produits de déchet, comme l'a bien démontré Huchard, sont surtout des produits vaso-constricteurs, on voit que par le fait même du massage on désintoxique l'organisme et l'on supprime, dans une certaine mesure, la vaso-constriction périphérique et par suite on diminue le travail du cœur. Ces faits ont été mis en évidence par Piatot ; et surtout

Ferdinand Lagrange, dans le travail remarquable qu'il a fait *Sur le traitement des affections cardiaques par l'exercice et le mouvement*.

L'hydrothérapie et les eaux minérales peuvent aussi, dans une certaine mesure, soulager les cardiopathies par la résorption des exsudats musculaires ou la réduction des cardiectasies ; mais surtout, par suite de leur pouvoir décongestionnant.

L'hydrothérapie appliquée avec des eaux minérales gazeuses produit, lorsqu'elle est bien administrée, de la rubéfaction de la peau, avec vaso-dilatation périphérique, mais cette action est de peu de durée. Cependant, il existe un certain nombre d'eaux minérales françaises qui peuvent jouer un rôle efficace par suite de leur thermalité, et qui exercent une action congestive vaso-dilatatrice, intéressant le cœur périphérique.

Piatot a attiré l'attention des cliniciens sur les eaux de Bourbon-Lancy, qui, en raison de leur triple action thermique, antiurémique et diurétique, sont indiquées dans les cardiopathies artérielles et valvulaires. « L'action la plus remarquable de l'eau de la Reine à Bourbon-Lancy est celle qu'elle exerce sur la sécrétion urinaire et sur la nutrition générale de l'organisme, grâce à sa digestion rapide et facile ; je veux parler de son pouvoir d'élimination de l'acide urique et des urates, et de ses propriétés diurétiques. Chez les cardiaques, non seulement il y a diurèse mais diurèse sélective à l'égard des urates et de l'acide urique ».

En dehors de cette station thermale, toutes les eaux diurétiques. (Evian, Vittel, Contrexeville, Aulus, Capvern),

peuvent être utilisées à condition d'être administrées d'une façon rationnelle, dans la période de presclérose. Mais, c'est surtout à Brides-les-Bains, à Evian, et à Moutiers que l'on doit s'adresser pour le traitement des cardiopathies artérielles. La station de Bagnols (Lozère), a été utilisée avec avantage dans le traitement de l'endocardite rhumatismale, et les résultats qu'on obtient à la suite de cette cure font présager son extension.

Originaire du Lot, nous attirons l'attention sur la petite station de Miers. Nous avons été à même d'y voir les heureux résultats obtenus dans le traitement des cardiopathies artérielles. Ce sont des eaux diurétiques et purgatives qui réussissent surtout dans le traitement de l'artériosclérose, lorsque celle-ci se trouve compliquée d'hypertension portale. Godleski s'est beaucoup occupé de cette question dans ces dernières années, et les résultats obtenus par lui semblent tout à fait satisfaisants.

Nous n'oublierons pas de signaler les eaux de Bagnoles-de-l'Orne, qui jouissent d'une réputation universelle dans le traitement des maladies du système veineux ; et nous terminerons ce rapide énoncé en faisant ressortir ce fait, qu'il faut tenir, dans ces cas, grand compte de la thermalité et des conditions d'administrations spéciales à chacune de ces stations.

Les agents médicamenteux agissant d'une façon efficace comme producteurs de l'hypotension sont encore peu nombreux et assez mal connus. On peut cependant les diviser en trois groupes principaux qui sont :

Extraits organiques,

Iodures en général,

Nitrites.

Dans ces dernières années, de nombreuses recherches physiologiques ont été faites sur un certain nombre d'extraits organiques retirés de glandes ou de tissus d'animaux. La chimie de ces tissus ou glandes est encore à l'état embryonnaire. Au point de vue physiologique, nous connaissons un certain nombre de résultats expérimentaux nets et précis ; mais dans la plupart des cas la mécanique de l'action physiologique de ces différentes substances est encore absolument hypothétique. C'est ainsi que l'on a expérimentalement constaté que les extraits de corps pituitaire, de rate, de parotide, de rein produisent l'hypertension artérielle ; tandis que ceux de corps thyroïde, d'ovaire, de foie, de thymus, de pancréas, produisent au contraire de l'hypertension.

Pour ne nous occuper que des extraits produisant l'hypotension nous signalerons seulement que d'après les expériences de Gley et Langlois, l'injection d'extrait de glande thyroïde provoque un abaissement brusque de la tension sanguine, quelquefois accompagnée d'asthénie et de collapsus cardiaque. L'extrait ovarique a également provoqué une hypotension considérable, mais il ne réussit guère que dans certains cas accompagnant la monopause ; et en définitive, cette médication n'est pas applicable au traitement des cardiopathies soit artérielles, soit surtout valvulaires, en raison de sa brutalité, de son danger ultérieur et aussi de sa fugacité.

Dans ces derniers mois on a beaucoup parlé de l'action de l'adrénaline et des extraits de capsules surrénales sur la circulation. En raison de son action secondaire l'adrénaline doit plutôt être classée parmi les hypotenseurs. L'action

vaso-constrictive et hypertensive de cette substance sont en effet essentiellement passagers. Mais encore bien plus que pour les autres substances ci-dessus signalées, son emploi en thérapeutique doit être essentiellement rejeté, étant donnée la brutalité de son action et les accidents qui peuvent être redoutés, à la suite du véritable coup de bélier qui se produit lors de son introduction dans l'économie. Josué a du reste signalé, dans ces derniers temps, la production d'athérome siégeant sur l'aorte à la suite de l'emploi répété chez les animaux de cette substance.

Il semble récemment s'être fait un revirement au sujet de la valeur thérapeutique des iodures dans le traitement de l'artério-sclérose en général et surtout de la période de presclérose de cette maladie. Huchard en particulier s'élève contre leur emploi dans ces conditions et leur préfère de beaucoup l'administration des hypotenseurs mais du groupe des nitrites. — Cependant, il est certain que l'iode et les iodures alcalins jouissent d'une réelle action et provoquent l'hypotension artérielle non pas directement mais bien indirectement, comme l'ont démontré les expériences de Henrijean et Corin.

L'iodure de potassium, en effet, modifie dans une notable proportion le volume total du sang contenu dans les vaisseaux. Aussi, à la suite de son emploi voit-on, comme l'avaient du reste signalé Huchard et Eloy un abaissement de la pression sanguine. Bientôt après, la pression tend à remonter à ce qu'elle était avant en raison de l'exagération nouvelle du volume du sang. Mais ces phénomènes seraient tout à fait négligeables s'ils existaient seuls; étant donnée, l'accommodation pour ainsi dire automatique,

qui se fait à la suite de l'introduction ou de la soustraction d'une quantité de sang. C'est ainsi qu'après une saignée abondante, la pression sanguine est très peu modifiée et revient à la normale dans les heures qui suivent l'opération.

Mais en dehors de cette action, sur le volume du sang, les iodures en général, exercent une influence considérable sur la nutrition et favorisant par la diurèse qu'ils provoquent l'élimination de déchets organiques, doués comme on l'a vu de propriétés vaso-constrictives. De plus ils agissent favorablement dans les cas d'astério-sclérose confirmée, modifient les tuniques artérielles, et contribuent à l'amélioration de leur élasticité. C'est surtout en raison de ces faits que l'iodure de potassium soulage le cœur et agit, sinon comme un hypotenseur direct, du moins comme un hypotenseur indirect mais réel.

Les véritables médicaments hypotenseurs et vaso-dilatateurs sont constitués par le groupe des nitrites et des nitrates.

Ce groupe comprend un certain nombre de médicaments minéraux ou organiques qui ont à un degré plus ou moins accentué les mêmes propriétés physiologiques. Ils se différencient les uns des autres surtout par la rapidité et la durée de leur action vaso-dilatatrice. Certains, comme le nitrite d'amyle agissent presque instantanément, d'autres au contraire comme le tétranitrate d'erythrol ont une action beaucoup plus lente à s'établir, mais aussi plus durable. Enfin pour d'autres, l'action hypotensive est plus faible, moins brutale, plus maniable, et d'une durée d'action plus longue que celle des précédents.

L'étude physiologique de ces différents médicaments a

surtout été faite par les anglais. En France Constantin Paul, et dans ces derniers temps Huchard et Alb. Robin les ont étudiés au point de vue clinique et sont ainsi arrivés à établir, d'une façon méthodique et rationnelle, les indications de leur emploi et le mode d'administration qui leur convient. Ce groupe de nitrites comprend :

Les nitrites alcalins et alcalino-terreux.

Les éthers nitriques d'alcools monovalents.

Les éthers nitreux des alcools monovalents.

Les nitrites des alcools polyvalents.

Les nitrates des alcools polyvalents.

L'étude des nitrates alcalins, et du nitrite de soude en particulier, faisant l'objet de cette thèse, nous ne nous y arrêterons pas maintenant, et indiquerons seulement les principales propriétés et les doses des corps ci-dessus indiqués :

Les nitrites des alcools monovalents sont représentés surtout par le *nitrite d'amyle*.

C'est un liquide incolore, d'une odeur suave et pénétrante, très volatil, très diffusible dans l'organisme. Il se transforme rapidement dans l'organisme en acide nitreux et provoque à la suite de son inhalation, une accélération notable du rythme cardiaque, coïncidant avec une baisse de pression sanguine considérable. En même temps, on voit apparaître de la rougeur de la face, quelques légers vertiges, de la surexcitation cérébrale et de l'augmentation du nombre des mouvements respiratoires. Trois à cinq gouttes respirées sur un mouchoir, suffisent pour provoquer ces phénomènes. Si la dose est plus considérable, le cœur s'accélère encore, il se produit des bourdonnements d'oreilles, une dyspnée

intense. On constate également du relâchement musculaire avec perte de connaissance, et quelquefois même des convulsions d'origine cérébrale. Ces phénomènes aussi bien thérapeutiques toxiques, sont très fugaces, en raison de la transformation presque instantanée du nitrite d'amyle dans l'économie et de l'élimination rapide de ses produits de transformation. Ses indications thérapeutiques sont nombreuses, mais il est surtout utile dans le traitement de l'angine de poitrine qui est due, comme l'ont démontré les travaux de A. Sée, Peter, et Al. Robin, à une ischémie cardiaque. Cette ischémie serait causée le plus souvent par l'athérome des artères coronaires à leur origine. La rapidité de l'action du nitrite d'amyle le rend supérieur à tous les médicaments similaires pour produire presque instantanément la dilatation des artères ischémisées. Mais ceux-ci reprennent au contraire, l'avantage pour la persistance de l'action. Aussi, en dehors de ces cas, et de quelques cas de migraine à forme angioplasique, n'est-il guère employé.

Dans ces dernières années, Bertoni a proposé de remplacer, ce nitrite d'amyle par un isomère, le nitrite d'amyle tertiaire, qui dérive de l'hydrate d'amylène. D'après ces auteurs le nitrite d'amyle tertiaire agirait comme le nitrite d'amyle ordinaire, mais son action serait beaucoup plus marquée. Il ne produirait pas la sensation désagréable de chaleur, de tension de la face, de battement des temporales. De plus, son action serait plus durable. Moins toxique on pourrait en inhaler 80 à 100 gouttes par jour sans inconvénient. Enfin il serait légèrement doué de propriétés hypnotiques.

Malgré cet ensemble de propriétés, le nitrite d'amyle tertiaire n'est pas encore entré dans la pratique, et de nouvelles expériences sont désirables pour constater l'exactitude des faits signalés par Bertoni.

A côté du nitrite d'amyle on rencontre également dans cette même série, le nitrite d'éthyle ($\text{CH}_3 \text{ Az O}^2$), surtout employé en Angleterre et aux Etats-Unis. C'est un liquide jaunâtre, d'une odeur agréable de pomme reinette, peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool. Il est très volatil et bout à 18° . Il est également fort instable et se décompose à la longue, surtout en présence de l'eau en donnant naissance à des dérivés azotés-acides. On avait essayé primitivement de l'employer comme anesthésique, mais il a donné lieu à des accidents, caractérisés par de l'excitation violente, des convulsions précoces, et de l'arrêt respiratoire, sans provoquer une anesthésie bien nette. Par contre on lui a constaté une action vaso-dilatatrice très évidente, et il est rentré dans la pratique médicale anglaise, sous le nom d'éther nitreux alcoolisé.

Dans cette même série on a employé, également en Angleterre, le *propyle nitrite* et l'*isobutyle nitrite* qui sont tous deux des liquides volatiles, d'odeur aromatique et persistante. Ils donnent également naissance dans l'organisme à de l'acide nitreux que Gangee a pu retrouver dans l'estomac et le duodénum. Leur action physiologique est très voisine des précédents et ils ne sont pas entrés dans la thérapeutique courante.

Ces préparations sont le résultat de la réaction de l'alcool à 90° sur l'acide azotique. Elles renferment un mélange d'alcool, d'aldéhyde et de bioxyde d'azote. Elles sont

sont connues en France sous le nom d'acide azotique alcoolisé ou esprit de nitre dulcifié. La formule du Codex est la suivante :

Acide azotique.....	78 gr.
Eau distillée.....	22 —
Alcool à 90°.....	300 —

Il se prescrit à la dose de X à XL gouttes. Son action vaso-dilatatrice est peu énergique. Il agit plutôt comme stimulant, et est surtout employé comme succédané de l'éther. Il serait en même temps durétique.

Les *nitrate d'alcools monovalents* ont été surtout étudiés par Bradbury et Leech.

Le nitrate d'éthyle ($C^2 H^5 Az O^3$) est un liquide d'odeur agréable, d'une saveur sucrée, avec un arrière goût amer. Il est insoluble dans l'eau, mais soluble en toute proportion dans l'alcool et l'éther; il bout à 85-86°. C'est surtout un hypno-anesthésique. L'emploi de 50 à 60 gouttes peut amener rapidement une narcose complète. Malheureusement il est inutilisable en raison de sa trop grande toxicité. Schmiedeberg, en effet, a constaté qu'il produisait rapidement la rigidité musculaire et la mort. Son action vaso-dilatatrice est nette, mais inutilisable.

Leech a également employé le nitrate d'éthyle ($C^2 H^5 Az O^3$), de propyle ($C^3 H^7 Az O^3$), d'isobutyle ($C^4 H^9 Az O^3$); mais ces différents corps n'ont pas été utilisés en pratique. Ils possèdent des propriétés analogues aux corps précédents et ne présentent aucun avantage.

Les alcools polyatomiques ont fourni à la thérapeutique un certain nombre de corps dont les principaux sont les

suivants : Le nitrate de glycol, le nitrate de glycérine (trinitrine), le nitrate de mannitol, le pentanitrates de xylite, l'hexanitrates de mannite, et l'heptanitrates de quercite.

Tous ces corps sont obtenus par l'action d'un mélange d'acide sulfurique et d'acide azotique concentré sur l'alcool correspondant. Ce sont des corps cristallisés sauf le dinitrate de glycol, et le pentanitrates de xylite. Leur préparation est toujours dangereuse. Ce sont en effet pour la plupart des explosifs puissants. Aussi n'y a-t-il guère que la trinitrine, ou nitro-glycérine, et le tetranitrates d'érythrol ou tétranitrol qui soient restés dans la pratique.

La *nitroglycérine* a été étudiée en 1882 par Murrell. C'est un liquide oléagineux, légèrement jaunâtre, d'une densité de 1.60, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool. En France, Huchard l'a bien étudiée. Elle provoque, comme l'a montré Marioux dans sa thèse, une accélération des battements cardiaques, avec dilatation des vaisseaux périphériques et diminution de la tension artérielle. L'action vaso-dilatatrice est sous la dépendance directe du sympathique. Elle n'exerce aucune action sur les sécrétions, peu sur la respiration. Elle se prescrit d'ordinaire en solution alcoolique. Huchard l'ordonne à la dose de III gouttes de solution alcoolique à 1/00 toutes les 2 heures. Dans ces conditions on peut espérer pendant 7 à 10 heures de la journée ou de la nuit un abaissement de la pression assez prononcé. Mais si cet abaissement se produit il atteint son maximum en quelques minutes puis décroît rapidement. De plus la trinitrine provoque assez souvent de la céphalalgie frontale pulsative, parfois violente et intolérable ; aussi un certain nombre de malades ne peuvent-ils supporter son administration.

Le *tétranitrate d'érythrol* ou *tetranitrol* comme l'appelle Huchard a été surtout bien étudié en Angleterre par Leech, Bradbury, Lauder Brunton, et Marschall. C'est un corps cristallisé en aiguilles blanches, très peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool. Ses propriétés physiologiques sont presque identiques à celles de la trinitrine. Cependant il est moins toxique, ne provoque que rarement de la céphalée et est d'ordinaire bien toléré. On l'emploie sous forme de comprimés de 0.01 que l'on prescrit toutes les 3 heures. En raison de son insolubilité dans l'eau il ne peut être prescrit en solution. De toxicité faible il peut être facilement prescrit à la dose de 0.06 à 0.08 par jour. L'action de ce médicament apparaît au bout d'un quart à une demi-heure. La durée de l'abaissement de la tension sanguine produite est d'environ 5 heures. Pour cette raison, Huchard l'emploie de la façon suivante. Il fait prendre 3 gouttes de trinitrine en solution alcoolique à 1/00 et quelques minutes après un comprimé de tetranitrol. Il obtient ainsi presque immédiatement un abaissement de la pression sanguine qui passe de 25 à 20 ou de 21 à 18 et même 16. On constate en même temps une amélioration notable du pouls qui tombe à 100 et 110.

L'action cardiaque de ce corps est presque nulle. L'action exercée sur la tension sanguine est presque exclusivement d'origine vasculaire. Huchard a également essayé l'emploi de pentanitrate de quercite. Ce corps avait donné de très bons résultats thérapeutiques, mais il n'a pas été employé en raison des difficultés de sa préparation qui est très dangereuse.

CHAPITRE III

Du nitrite de soude

I. — PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

Les nitrites de soude, de potasse et d'ammonium, ont été expérimentés en Angleterre, surtout par Marschall. — Le nitrite de potasse et le nitrite d'ammonium ne présentant pas d'avantages au point de vue thérapeutique, ne sont pas restés dans la pratique et, à l'heure actuelle, le nitrate de soude est seul employé.

Le nitrite de soude s'obtient, soit par la calcination de l'azotate de sodium, soit par double décomposition entre les azotites métalliques et le carbonate de sodium. On peut le préparer et c'est du reste, la préparation industrielle, en saturant une lessive de soude par des vapeurs ni-

Les expériences relatées dans ce chapitre ont été faites par le Dr Chevalier qui a bien voulu nous les communiquer.

treuses. Il se produit en même temps de l'azotate de sodium, qui se sépare par cristallisation et par un traitement à l'alcool ou dissout facilement l'azotite. La solution alcoolique évaporée à sec, laisse un résidu déliquescent qui cristallise lentement en beaux rhomboèdres transparents. C'est un sel très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool froid, soluble au contraire dans l'alcool bouillant. La solution n'est pas précipitée par l'alcool. Il est peu stable, jaunit facilement à l'air humide en donnant naissance à des vapeurs nitreuses. Traité par l'acide sulfurique étendu, sa dissolution dégage du bioxyde d'azote, en même temps qu'il se forme de l'acide azotique. — Si l'on ajoute du sulfate ferreux, ce sel absorbe le bioxyde formé et se colore en brun. Si l'on ajoute à sa dissolution un mélange d'iodure de potassium, d'amidon et d'acide sulfurique étendus, il y a mise en liberté d'iode et formation d'iodure d'amidon.

Ces diverses réactions sont utilisées pour leurs recherches analytiques.

Lorsqu'on veut rechercher sa présence dans l'économie on emploie soit la réaction de Griess, soit la réaction de Monceau.

Les réactions de Griess sont très sensibles. Elles consistent dans l'emploi de deux solutions :

1° D'une solution ammoniacale de métaphénylène diamine additionnée d'acide sulfurique. On chauffe cette solution avec le liquide contenant un azotite, et l'on obtient une coloration pouvant aller du jaune clair au jaune brun, par suite de la formation de Vesuvine.

L'autre réaction est plus complexe, beaucoup plus sen-

sible, mais réussit mal en présence de produits nitrés. Elle consiste dans l'emploi d'une solution d'acide sulfanilique dans l'acide acétique auquel on ajoute, au moment de s'en servir, une solution de naphtylamine également en solution acétique. Dans ces conditions, l'addition d'une liqueur contenant des azotites donne, au bout de quelque temps, après chauffage léger, une coloration rouge.

La réaction de Monceau est basée sur ce fait que l'antipyrine en solution donne une coloration bleue verdâtre en présence des azotites.

II. — ACTION PHYSIOLOGIQUE.

Absorption et élimination. — Le nitrite de soude s'absorbe rapidement par la voie stomacale et surtout par la voie péritonéale. Par cette dernière voie, on peut constater, environ une minute après inhalation, la présence de la méthémoglobine dans le sang. D'après les différents auteurs qui se sont occupés de la question, il paraîtrait que dans l'estomac le nitrite de soude est déjà partiellement décomposé. Dans certains cas, en effet, on a constaté des eructations d'acide azoteux. C'est du reste à la formation d'acide azoteux dans l'estomac que l'on attribue l'action irritante de ce sel, et les lésions que l'on constate à l'autopsie, chez les animaux qui ont ingéré du nitrite de soude.

Au contact du sang, d'après Binz et différents auteurs anglais, il se formerait par dédoublement et oxydation du nitrite de soude en présence de l'oxyhémoglobine d'une part, de l'acide azotique, d'autre part, de l'acide azoteux

et du bioxyde d'azote. Ces deux derniers gaz s'élimineraient en grande partie par le poumon. L'azotite de soude formé s'éliminerait au contraire par l'urine, et Köhman a pu retrouver dans l'urine d'un chien, de 30 à 40 0/0 du nitrite ingéré, à l'état de nitrate. Tous les corps de cette série paraissent agir de même, et l'intensité de leur action serait en rapport direct avec la rapidité de leur décomposition.

Avec le nitrite d'amyle, cette décomposition est immédiate, ce qui explique la rapidité de son action, de même que son peu de durée. D'après Hay, la nitro-glycérine en présence des alcalins, des carbonates alcalins, ou des phosphates, est décomposée et donne naissance à de l'acide hipoazoteux et à du bioxyde d'azote. Les nitrates d'alcool polyvalents, et en particulier le tétranitrate d'érythrol, et de tétranitrate de mannite sont beaucoup moins facilement décomposables. Ils paraissent l'être surtout dans l'intestin. Aussi, leur action physiologique est-elle beaucoup plus lente à se produire.

Quoi qu'il en soit cette question est controversée. Dans ces derniers temps, Harnack se basant sur des faits physiologiques et en particulier sur l'analogie qui existe entre l'intoxication par les nitrites, et l'intoxication par les ammoniacaux, a prétendu qu'il se faisait au contraire de l'ammoniaque comme produit ultime de la décomposition. Des recherches se poursuivent actuellement à ce sujet, et MM. les docteurs Chevalier et Gautrelet espèrent tirer du dosage de l'alcolnité du sang dans l'intoxication expérimentale par le nitrite de soude, des renseignements permettant de décider entre les deux théories actuellement

en présence. Si l'on s'en rapporte aux recherches de Rabuteau qui n'ont malheureusement pas été poursuivies, le sang dans l'intoxication par le nitrite de soude deviendrait neutre, et même quelquefois acide ; ce qui tendrait à prouver la formation de produits acides, par suite de la décomposition du nitrite de soude dans l'économie.

Toxicité. — L'étude de la toxicité du nitrite de soude a été faite chez les grenouilles, les cobayes, et les chiens.

Chez les grenouilles, on a employé les solutions de nitrite de 5 à 10 ‰. Ces solutions étaient injectées dans les sacs lymphatiques à la dose de 0 gr. 004, à 0 gr. 006. Chez une grenouille du poids moyen de 20 gr., on constate que la respiration s'accélère rapidement, et que cette accélération persiste pendant un temps plus ou moins long. Une dose de 0 gr. 010 provoque de l'accélération respiratoire qui fait bientôt place à un ralentissement progressif. En même temps, il se produit de la paralysie avec perte de la sensibilité. La respiration devient de plus en plus superficielle, et l'animal meurt sans présenter de phénomènes remarquables. Ces résultats coïncident avec ceux de Mansoin qui trouve que la dose toxique mortelle du nitrite de soude chez la grenouille est de 0 gr. 010 à 0 gr. 011. Il obtient la mort de ces animaux en 1 h. 1/2, à la suite de l'injection de 0 mm. 54 de nitrite de soude par gramme de grenouille.

Chez les cobayes, en injection intra-péritonéale ou sous-cutanée on voit se produire de la vaso-dilatation périphérique et de l'accélération des mouvements respiratoires. L'animal se couche bientôt sur le ventre. Il présente de la parésie, répond difficilement aux excitations.

La respiration devient de plus en plus dyspnéique, l'on

note des tremblements fibrillaires ; l'animal ne répond plus aux excitations. La respiration se ralentit encore, le réflexe cornéen disparaît et la mort arrive.

Pendant toute la durée de cette intoxication, on constate une diminution progressive de la température qui baisse régulièrement jusqu'à la mort où elle est de 33° à 34°. La dose toxique mortelle en injection intra-péritonéale est de 100 à 110 mgr. par kilo d'animal.

Mansoin a étudié la toxicité du nitrite de soude. Chez le lapin. Il emploie la voie sous-cutanée et se sert de solution à 10 ‰. A la suite de l'injection de doses de 90 mgr. par kilo, il observe environ 10 minutes après l'injection de la vaso-dilatation de l'oreille, de l'accélération de mouvements respiratoires et de la parésie motrice, et même quelquefois de la paralysie avec perte de la sensibilité. Cet état persiste 30 ou 40 minutes. Au bout de ce temps, l'animal se rétablit. Si l'on injecte des doses plus fortes, 130 à 140 mgr. par kilo, on voit se produire de la dyspnée, de la vaso-dilatation, de la paralysie manifeste. Les vaisseaux de l'oreille prennent une teinte foncée. Le sang est brunâtre. Si l'intoxication n'est pas mortelle, ces divers symptômes s'amendent au bout de 1 h. 1/2 à 2 h., et la teinte brune du sang disparaît.

Si les doses sont mortelles on voit la respiration devenir progressivement plus pénible, la sensibilité disparaître, des frémissements musculaires s'établir ; puis surviennent le ralentissement de la respiration et la mort.

Il a également noté dans ces circonstances, l'abaissement de la température qui a varié dans un cas de 39° à 35° 8. Pour lui, une dose de 160 mgr. par kilo amène la

mort dans l'espace de 2 h. 1/2. Une dose de 170 ingr. tue l'animal dans un espace de 50 minutes.

Chez les chiens, les phénomènes d'intoxication sont à peu près semblables. En voici un exemple :

Chien de 5 kilog. Introduction de nitrite de soude en solution à 10 ‰ dans l'estomac. Dose ingérée 5 gr. Environ 10 minutes après l'injection, l'animal présente des vomissements alimentaires assez violents. Il manifeste de l'inquiétude, pousse des cris plaintifs, essaye de marcher ; mais sa démarche est hésitante, sa respiration est rapide et haletante. Il va se blottir dans un coin et se couche la tête appuyée sur le sol.

Environ une demi-heure après l'injection la respiration s'accélère encore et devient pénible. Des secousses musculaires et même quelques légères convulsions se produisent. Un peu plus tard, on constate de la salivation, et une évacuation abondante d'urine et de selles semi liquides. La respiration est plus rapide, des secousses musculaires se produisent toujours. L'impotence fonctionnelle est absolue. L'animal ne répond pas aux excitations. Par moment, les secousses musculaires sont accompagnées de raideur, surtout dans les membres postérieurs. Les gencives et la langue sont complètement bleuâtres. Au bout de quelque temps, on voit la respiration diminuer et le chien meurt brusquement 1/2 heure après l'absorption du nitrite de soude.

Nous avons fait un certain nombre d'expériences semblables chez ces animaux. La symptomatologie a toujours été identique. Tous présentent des vomissements lorsque la substance a été ingérée par voie stomacale. Lorsqu'elle

a été injectée dans le péritoine, on constate seulement de l'assoupissement : les animaux se couchent sur le côté ; si on les fait boire ils titubent, font quelques pas maladroits, se recouchent, complètement allongés, le museau à terre, les yeux fermés, semblant dormir.

La respiration devient précipitée. On constate des mouvements spasmodiques des muscles des extrémités et du tremblement fibrillaire. Les pupilles sont dilatées. La mort peut arriver soit en pleine dyspnée, soit au contraire dans une période plus tardive. Ou la respiration est spasmodique et lente ; elle est brusque, sans convulsions ni phénomènes prémonitoires. Lorsque les intoxications ne sont pas mortelles, les troubles respiratoires cessent les premiers, mais c'est seulement au bout d'un certain temps qu'on peut constater le retour des animaux à la normale. Ils gardent toujours, à la suite de cette intoxication, une somnolence particulière, avec faiblesse musculaire. Pendant les jours qui suivent les animaux refusent toute nourriture et souffrent de diarrhée.

A l'autopsie on trouve la langue et la muqueuse de la langue de couleur bleus sale. Les muscles et les organes internes sont bruns. Le sang est couleur chocolat. Le caillot se forme difficilement et c'est seulement après un long repos que l'on peut voir surnager un sérum fortement coloré en rouge. Le cœur quelquefois contracturé est plein d'un sang brun sombre. Les poumons pâles à la surface présentent des lésions congestives aux bases. A la coupe ils sont de couleur sepia. Les bronches renferment des mucosités. Le foie est presque noir, fortement congestionné, à la surface on voit quelques îlots jaune clair. La rate est brune,

un peu augmentée de volume. Les reins sont fortement congestionnés. Les vaisseaux de la capsule sont très nets et très dilatés. A la coupe la substance corticale est brun foncé, la substance médullaire brun-clair. L'examen histologique de ces différents organes a été fait. Il fera l'objet d'une communication ultérieure du docteur Chevalier.

La vessie renferme parfois une urine trouble fortement colorée. Nous n'avons pas constaté dans les intoxications aiguës que nous avons provoqué de la méthémoglobinurie.

D'après nos expériences, la dose toxique de nitrite de soude, soit en injection intra-péritonéale, soit en injection intra-veineuse est beaucoup plus faible que celle constatée chez les animaux précédents. Elle est environ 0 gr. 06 par kilo par voie péritonéale, et 0 gr. 02 par voie veineuse.

Action sur les différents appareils : sang et circulation. —

Le nitrite de soude quelle que soit sa voie d'introduction dans l'organisme provoque la formation rapide de méthémoglobine dans le sang : Henocque a surtout bien étudié le sang des animaux intoxiqués par le nitrite de sodium. Ce sang recueilli avant ou immédiatement après la mort, a un aspect de laque carminée brune caractéristique, et analogue à celui que l'on retrouve dans les autres intoxications par les nitrites. Cette coloration est produite par une altération de la constitution chimique, que l'analyse permet de reconnaître.

Le sang examiné en couche très mince, présente, en outre des deux bandes caractéristiques de l'hémoglobine, une troisième bande significative de la méthémoglobine. Ces trois bandes d'absorption de la méthémoglobine, c'est-à-dire une première bande entre C. et D, très près de C,

occupent en longueur d'onde les divisions 0,635 à 0,650, une seconde bande plus large, située à droite de D, occupant les divisions entre 0,570 et 0,590, et une troisième bande plus large située entre le jaune et le vert à gauche de E et répondant aux divisions 0,530 et 0,550 de l'échelle de Abbe qui exprime les longueurs d'onde en millioni-mètres. Ce sang traité par le sulphydrate d'ammoniaque présente une large bande unique, caractéristique de l'oxy-hémoglobine réduite, c'est-à-dire une bande étendue de la raie E à la raie D, qu'elle dépasse, occupant le jaune et le jaune vert entre 0,530 et 0,600 de l'échelle des longueurs d'onde. Ce sang se comporte donc comme le ferait le sang naturel dont l'oxyhémoglobine serait réduite; c'est-à-dire qu'il reproduit l'hémoglobine proprement dite.

Le sang des cobayes, recueilli par une saignée avant la mort, et présentant le spectre de la méthémoglobine, étant défibriné et mélangé à une solution de sulfate de soude à 1/40, présente peu de temps après l'aspect rutilant normal, il s'oxygène et le spectroscope y fait reconnaître les deux bandes de l'oxyhémoglobine, c'est-à-dire une bande large dont le vert jaune à gauche de E est étendu de 0,530 à 0,550; puis une bande dont le jaune à droite de la raie D qu'elle dépasse, mesurant de 0,570 à 0,590.

En résumé, les altérations du sang produites par le nitrite de soude consistent en une transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine; c'est-à-dire que l'hémoglobine ne peut pas fixer la quantité de sang nécessaire à la constitution de l'oxyhémoglobine. En d'autres termes, elle représente un degré moindre d'oxydation de l'hémoglobine que l'oxyhémoglobine.

Ces résultats, en particulier la possibilité de transformer la méthémoglobine en oxyhémoglobine en défibrinant le sang et en l'aérant, aussitôt après sa sortie des vaisseaux de l'animal intoxiqué, viennent à l'appui de l'opinion de Hoffer-Seyle, que la méthémoglobine représente un degré d'oxydation de l'hémoglobine moindre que celui de l'oxyhémoglobine et que la méthémoglobine ne peut être un mélange d'hématine et d'hémoglobine.

En définitive nous voyons d'après ces travaux que le nitrite de soude provoque dans le sang la formation de méthémoglobine. Cette méthémoglobine se produit presque immédiatement après l'introduction de quelques centimètres cubes de solution de nitrite de soude dans la cavité péritonéale des animaux. Elle se produit plus lentement à la suite d'injections sous-cutanées. Lorsqu'on opère par introduction dans l'estomac l'action est plus lente encore. Dans tous les cas l'action est complète dans un espace variant de 5 à 20 minutes. La bande de la méthémoglobine une fois produite persiste pendant un temps variant de 15 minutes à 1 h. 1/2. La disparition de la méthémoglobine est d'abord graduelle, puis elle s'accélère brusquement et disparaît en peu de temps. Lorsqu'on a injecté des doses successives et faibles de nitrite de soude, les altérations sanguines arrivent lentement à leur maximum d'intensité car l'élimination des nitrites se fait presque immédiatement après leur absorption, à la fois pour les poumons et les sécrétions. Les globules sanguins ne sont que peu touchés par le nitrite de soude, et il faut des doses fortes et mortelles, pour que l'on puisse voir se produire des destructions globulaires ou même des déformations de

globules. La méthémoglobinurie ne se produit que dans des cas exceptionnels, et l'on n'a jusqu'ici signalé aucun cas d'intoxication par le nitrite de soude où l'on ait pu noter de l'ictère par suite de destruction exagérée de globules rouges et passage de la méthémoglobine dans le sérum sanguin.

En dehors de ces phénomènes intéressant les globules rouges, le nitrite de soude exerce des modifications considérables sur la circulation et en particulier sur la pression sanguine. Les phénomènes qui se produisent dans ces conditions ne sont pas propres seulement au nitrite de soude, mais il a tout le groupe des nitrites et ils ont surtout été fort bien étudiés avec le nitrite d'amyle. Toutes les conclusions qu'on a pu retirer de cette étude lui sont entièrement applicables à l'intensité près.

C'est toujours la mise en liberté de l'acide nitreux qui provoque les phénomènes physiologiques et par conséquent cette action dépend uniquement de la plus ou moins grande quantité d'acide nitreux mis en liberté, à un moment donné, dans l'économie.

Ce qui frappe immédiatement du côté de l'appareil circulatoire, c'est une accélération considérable du système cardiaque, coïncidant avec une baisse de la pression sanguine, et une dilatation très notable des dernières ramifications artérielles et des capillaires. Cette accélération n'est nullement la cause de l'abaissement de la tension sanguine, et comme l'a démontré Fr. Frank, la quantité de sang envoyée par les systoles cardiaques, est exactement la même pendant l'intoxication qu'avant l'absorption du nitrite. Comme on peut le voir sur le tracé que

nous publions, il se produit d'abord une accélération notable du nombre des contractions cardiaques, avec abaisse-

Pression fémorale avec le kymographion de Ludwig. Tracé grandeur normale, la ligne correspondant à 20 secondes.

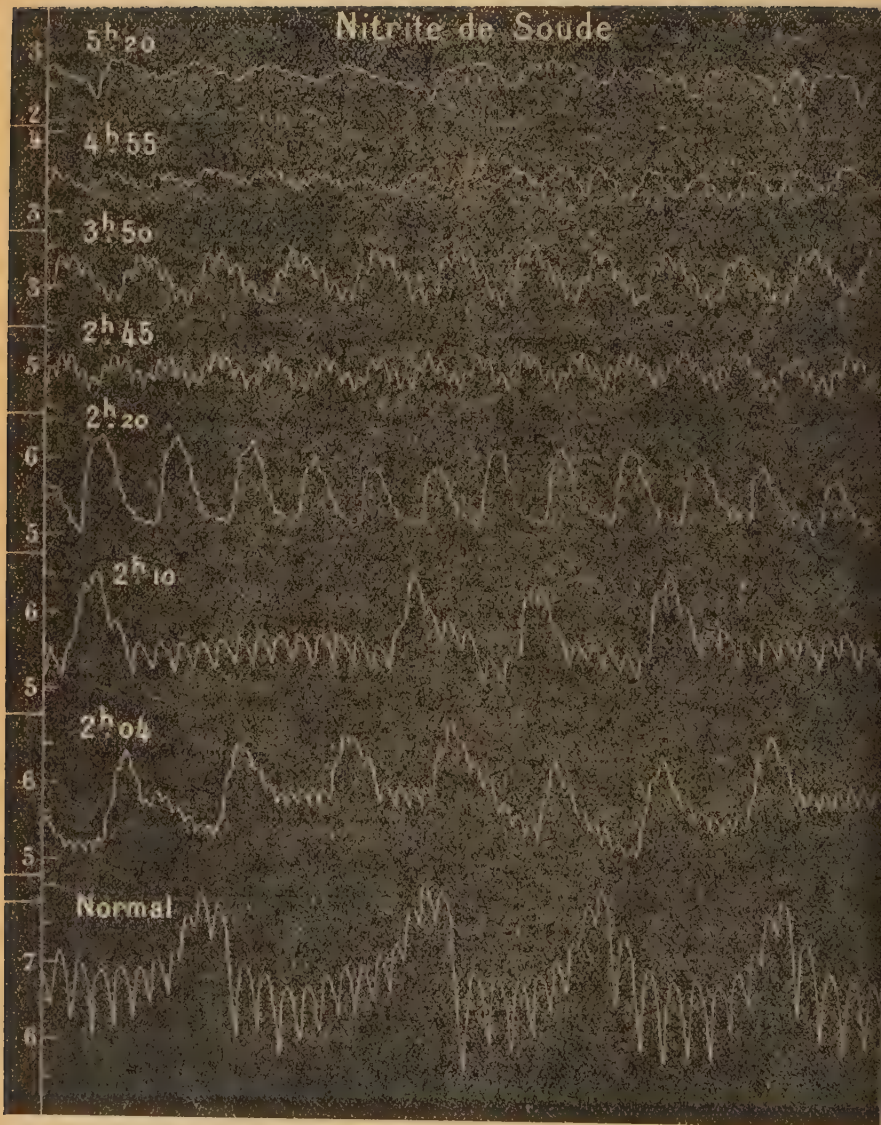
	Pression	Nombre	Respiration
Normal.	5,5-8,0	132	Calme, régulière.
Injection à 2 h. 00			
2 h. 04	4,5-6,5	216	Forte, cris.
2 h. 10	5,2-6,5	138	Resp. régulière.
2 h. 15	4,5-6,8	200	Cris, contract. abdomin. et diaphragmatique.
2 h. 20	5,0-6,1	267	Cris.
2 h. 25	5,5-6,8	240	Cris.
2 h. 45	4,8-5,3	216	
2 h. 55	3,6-4,6		Dyspnée superf.
3 h. 10	3,0-4,1		
3 h. 25	3,0-4,0		
3 h. 50	2,8-3,5	193	Respir. superf. rapide.
4 h. 30	2,8-3,4		
4 h. 45	3,0-3,8		
4 h. 48	2 ^e injection		
4 h. 50	3,4-3,6		Quelques grandes respirations.
4 h. 55	3,2-3,5		
5 h. 10	3,0-3,4	215	
5 h. 20	2,5-3,0	204	Grandes respirations.
5 h. 22 Mort.	Poumons atelectasiés, cœur vide, rein congestionné.		

Chien, 10 kilog. Chloralósé par injection.

Injection intra-péritonéale de 40^{cm}3 d'une solution isotonique de nitrite de soude à 9 gr. 6,‰ = 0,384 mgr.

Puis 2^e inject. de 20^c3 de la même solut. à 4 h. 48 = 0,192 mgr.

ment de pression, puis pendant une seconde période, le nombre des contractions cardiaques tend à se rapprocher



Tracé appartenant aux Archives du Laboratoire de Pharmacologie

de la normale, mais bientôt, en même temps qu'on constate une accélération des mouvements respiratoires, on voit les contractions cardiaques devenir de plus en plus précipitées, la pression cardiaque baisser aussi de plus en plus; et enfin le cœur s'arrêter en systole, en quelque sorte tétanisé, par la suite de l'action irritante de l'acide nitreux.

Le point le plus particulièrement intéressant de l'action du nitrite de soude est son l'action vaso-dilatatrice intense.

Chez le lapin cette action se traduit par une vaso-dilatation considérable des vaisseaux de l'oreille, et l'on peut voir en même temps une vaso dilatation des vaisseaux de la pie-mère. Il s'agit ici d'une action vaso-dilatatrice due à l'excitation des vaso-dilatateurs, c'est-à-dire une dilatation vasculaire active, le fait a été mis en évidence. En effet si l'on excite la terminaison périphérique du sympathique chez un animal ou le bout central d'un nerf sensitif quelconque on détermine constamment la vaso-constriction qui se produit d'habitude sur les vaisseaux et l'augmentation de tension du réseau périphérique. Par conséquent il est évident qu'il n'y a pas à faire intervenir ici ni une action paralysante sur les vaso-constricteurs, ni une paralysie musculaire; parce que s'il y avait paralysie des muscles constricteurs des artères, ces mêmes muscles ne pourraient plus obéir à l'action excitante.

Action sur la respiration. — La respiration sous l'influence de doses même faibles de nitrite de soude, est toujours fortement accélérée, et elle augmente d'amplitude. A doses fortes et toxiques au bout d'un certain temps, on constate de l'irrégularité des mouvements respiratoires; la respiration devient dyspnéique, superficielle

et ralentie. La mort est due le plus souvent à un arrêt respiratoire, provoqué par la paralysie des centres respiratoires.

L'action du nitrite de soude sur le sang, amène toujours, comme l'a bien démontré Régnault, une diminution notable qui peut atteindre jusqu'au $\frac{4}{5}$ ^e de la capacité respiratoire des globules rouges et c'est en raison de ce défaut d'hématose, de cette asphyxie, du globule, que l'on voit arriver les troubles respiratoires, toujours constatés dans ces intoxications.

Action sur le système nerveux. — L'action du nitrite de soude sur le système nerveux est dépressive, se traduit surtout comme on a pu le voir, dans la symptomatologie des intoxications expérimentales, par une dépression musculaire et nerveuse considérable. On constate de la somnolence, une diminution des mouvements volontaires, de la parésie; une diminution de la sensibilité, et un affaiblissement marqué de l'activité réflexe. Les muscles mis en contact direct avec le nitrite de soude, réagissent vis-à-vis de lui, comme vis-à-vis de tous les irritants, pourvu que celui-ci soit en solution concentrée. La contractilité est d'abord exagérée, mais bientôt le muscle complètement paralysé. Il est cependant capable de revenir à l'état normal, à condition que le contact avec la solution n'ait pas été trop longtemps prolongé.

Action sur la température. — Comme nous avons pu le voir plus haut, dans toutes les expériences faites sur les animaux on a pu constater un notable abaissement de la température. Cet abaissement est une conséquence logique de l'action de cette substance sur le cœur, la circulation et

la respiration. Au début, la température s'élève à la périphérie, c'est-à-dire à l'endroit où s'établit la vaso-dilatation, mais bientôt cette augmentation de température s'arrête, et la température centrale subit un abaissement notable. Cet abaissement est dû à la diminution des échanges organiques d'une part mais aussi, et beaucoup plus à un rayonnement exagéré, favorisé par la vaso-dilatation périphérique.

Action sur l'appareil gastro-intestinal. — Comme nous l'avons vu dans les expériences ci-dessus, le nitrite de soude exerce toujours une action irritante, très manifeste sur l'appareil gastro-intestinal. Cette action n'est pas tant due à l'action irritante propre du sel lui-même, qu'à l'action de ses produits de décomposition.

Chez l'homme, étant données les doses auxquelles on l'administre ; si l'on prend la précaution de le donner en solution diluée, cette action se manifeste très faiblement. Tout au plus, constate-t-on, et seulement dans certains cas, des eructations gazeuses, avec sensation de pyrosis et un peu de diarrhée.

CHAPITRE IV

Pharmacologie.

Etant donnée la toxicité du nitrite de soude, les doses employées varient entre 0 gr. 10 et 0 gr. 60 par jour.

Les différentes formules employées à l'heure actuelle sont les suivantes :

Huchard emploie : 1°

Nitrite de soude.....	0 gr. 20
Nitrate de potasse.....	1 gr.
Bicarbonate de soude.....	2 gr.
Eau distillée.....	60 gr.

Cette solution est prise en une ou deux fois, et même trois fois par jour. Le nitrite de soude est très déliquescent, il ne doit pas être employé en cachet et l'addition du

bicarbonate de soude a pour but d'éviter la décomposition du nitrite très favorisée dans un milieu acide. Il emploie également cette autre solution :

Eau distillée bouillie.....	300 gr.
Nitrite de soude.....	2 gr.
Nitrate de potasse.....	10 gr.
Bicarbonate de soude.....	20 gr.

Une cuillerée à soupe, 1 à 2 ou 3 fois par jour, dans un 1/2 verre d'eau.

Il a également donné comme formule, une préparation agréable au goût et dosée à 0,05 de nitrite de soude, par cuillerée à café.

Nitrite de soude.....	1 gr.
Eau	2 gr.
Alcoolation de citron.....	3 gr.
Sirop simple.....	3 gr.

3 à 4 cuillerées à café par jour.

Al. Robin emploie uniquement la formule suivante :

Nitrate de soude.....	0 gr. 30
Nitrate de potasse.....	1 gr. 20
Bicarbonate de potasse.....	1 gr. 50
Eau distillée.....	60 gr.

Dans les cas où l'on veut obtenir immédiatement une baisse de tension, il donne cette préparation en une seule fois, le matin. Si, au contraire, il craint des troubles quelconques, il tâte la susceptibilité du malade et prescrit

cette dose en trois fois, à prendre le matin, avant le repas principal et le soir. Si cette dose est bien supportée dans la journée, il administre d'emblée les jours suivants, la totalité de la préparation. Dans ces conditions, il n'a jamais observé aucun accident à la suite de l'administration du nitrite de soude.

Dans les premiers essais en France de cette drogue en thérapeutique, on avait administré de 2 à 3 grammes par jour. Ces doses avaient donné lieu à des accidents; elles sont du reste inutiles et l'abaissement de la tension sanguine que l'on recherche s'obtient aussi bien avec des doses faibles.

CHAPITRE V

Observations.

Depuis quelques années seulement, on emploie d'une façon timide le nitrite de soude en thérapeutique. Ce n'est que grâce aux travaux de Al. Robin et d'Huchard qu'il est actuellement employé en France, alors qu'en Angleterre, il est employé de façon courante. C'est ainsi que l'année dernière encore au Congrès de l'Association Médicale Britannique Lauder Brunton faisait une communication fort intéressante sur l'emploi en thérapeutique du nitrite de soude, et associé au nitrate de potasse.

Comme nous l'avons déjà dit plus haut, le nitrite de soude avait été fortement déconseillé par Huchard et Eloy à la suite d'expérimentations physiologiques, qui avaient montré à ces auteurs que le nitrite de soude, et en général les nitrites alcalins se conduisaient, comme

des poisons du sang. Ce n'est que dans ces dernières années que Huchard, à la suite des nombreux travaux anglais, et du travail de Colwer et de Schweniburg est revenu de son idée première, et qu'il l'emploie en thérapeutique. Il possède à l'heure actuelle, un certain nombre d'observations qui ont démontré sa parfaite innocuité, et dont il a fait mention dans sa communication à l'Académie de Médecine, au mois de juin dernier.

Vaquez l'emploie également dans sa pratique hospitalière, et dans la thèse qu'il a inspirée à son élève Leroy, il cite un certain nombre d'observations à ce sujet. Mais c'est M. Robin qui a surtout attiré l'attention des praticiens sur ces médicaments, notamment dans une leçon faite à la Pitié, l'année dernière, et dans la réponse qu'il fit à Huchard à l'Académie de Médecine.

A l'heure actuelle, le docteur Robin a un assez grand nombre d'observations et possède d'une façon extrêmement précise, le maniement de ce médicament. Dans un travail qu'il fait actuellement avec le docteur Chevalier il a notamment signalé l'importance du nitrite de soude, au point de vue de la pathogénie de l'albuminurie, chez les brightiques et il est arrivé à faire le départ exact de l'albumine due à la région rénale et de celle due mécaniquement à l'hypertension artérielle. C'est une partie des observations de ce travail qu'il a bien voulu nous communiquer, qui forment là partie la plus importante de nos considérations cliniques.

OBSERVATION I

S..., Adolphe 61 ans. Salle Serres n° 47.

Antécédents héréditaires. — Parents morts; le père d'une congestion pulmonaire; la mère du choléra.

Antécédents personnels. — Il n'a jamais été malade, dit-il, d'autre maladie que deux précédentes attaques d'albuminurie, l'une il y a deux ans, l'autre l'an passé.

Il y a une dizaine d'années il a eu un accident. Ses deux jambes ont été prises dans un engrenage et profondément atteintes. A la suite de cet accident il a présenté des maux perforants plantaires des deux côtés et une douleur névralgique répétée siégeant dans la jambe droite. Il a été opéré par M. Berger qui a retiré de cette jambe une esquille d'os. Depuis ce temps, les douleurs ont complètement cessé.

Etat actuel du malade. — Il se plaint de crampes dans les jambes, de fourmillements dans les mains et dans les mollets. Il a souvent la sensation de doigt mort. Il n'a jamais présenté d'œdème. Il a la polyurie et se lève plusieurs fois la nuit pour uriner. Rien de particulier du côté des poumons. Ni constipation ni diarrhée.

La rate et le foie paraissent normaux. Du côté du cœur on perçoit assez nettement un bruit claqué à l'orifice aortique. Il ne présente pas de souffle. L'artère radiale est dure, probablement sclérosée. Le pouls, battant 80 pulsations, n'est pas dépressible. La tension artérielle mesurée au sphygmographe de Verdin donne 16-5.

On constate en dehors de la polyurie des traces d'albumine.

Le 5 mars, on institue le traitement au nitrite de soude et l'on prescrit:

Nitrite de soude.....	0.20
Nitrate de potasse.....	1.20
Bicarbonate de potasse.....	1.80

en solution dans l'eau.

Le diagnostic porté est astério-sclérose et sclérose rénale.

Dates	Pouls	Tension	Médicament	Quantité d'urine	Quantité d'albumine
4 mars.	80	16,5			Traces à l'acide azotique, rien au tube d'Esbach.
5 id.	64	15	Nitrite de soude.		id.
6 id.	68	14	id.		id.
7 id.	68	10	id.		id.
8 id.			id.		id.
9 id.	76	13	id.	2700	id.
10 id.	64	15	id.	1000	id.
11 id.	84	15	id.	2000	id.
12 id.	68	13	id.	1500	Presque plus.
13 id.	68	13	id.	1800	Presque 0
14 id.			Nitrite de soude.	1500	0
15 id.	76	12	id.	1800	id.
16 id.	76	13	id.	1800	id.
17 id.	76	13	id.	1500	id.
19 id.			id.	1500 (diarrhée).	id.
20 id.	68	13	Pas de nitrite	1500	Traces.
21 id.			id.	1500	id.
22 id.			id.	2000	0
23 id.			id.	2000	0
24 id.			id.	1500	0
25 id.				2200	0
26 id.				1500	0
27 id.				2000	0
28 id.				2200	0
29 id.				2500	0

OBSERVATION II

Humbert 69 ans, terrassier.

Antécédents héréditaires. — Nuls.

Antécédents personnels. — Au mois de décembre 1904, bronchite. Le malade boit depuis très longtemps environ deux litres à deux litres et demi par jour.

Etat actuel. — Les artères sont dures, roulent sous le doigt. Le cœur est hypertrophié ; l'auscultation donne un bruit de souffle d'insuffisance mitrale. Le malade se plaint de gêne rétro-sternale. Pendant la nuit il présente assez souvent des accès de dyspnée et ressent également des crampes aux mollets qui le réveillent.

A l'inspection, le thorax est arrondi et globulaire. Les régions sous et sus-claviculaires sont saillantes. A la percussion la sonorité thoracique est exagérée. La matité cardiaque est masquée en partie par la distension des lames antérieures du poumon ; à l'auscultation on constate que le murmure vésiculaire est diminué. On entend dans toute l'étendue du poumon des râles ronflants et sibilants. L'expiration est prolongée, les crachats sanguinolents. Le malade a fait un infractus pulmonaire. On trouve le foie douloureux. Il déborde les fausses-côtes. De plus le malade se plaint d'oppression lorsqu'il a mangé.

L'examen des urines, fait le 26 février, montre de l'albumine en assez grande quantité. Le 27 : 1200 gr. d'urine. On ne rencontre plus que des traces d'albumine indosables. Il y a une assez grande quantité d'acide urique et un peu d'uro hématine.

Le diagnostic est posé : artério-sclérose et sclérose rénale.

Le 27 février, on met le malade au régime lacté absolu avec la potion ordinaire au nitrite de soude. Le 1^{er} mars crachats sanguinolents. On suspend le nitrite. Le 2 mars : crachats toujours sanguinolents, dyspnée intense, urines diminuées. On prescrit 1.50 de théobromine.

Le 3 mars, la respiration est mauvaise. Le malade présente de la polyurie; on suspend la théobromine.

Le 5 mars, on reprend le nitrite. Le 9 mars, on ne constate plus de traces d'albumine. Le 18 mars on commence à alimenter le malade. L'albumine ne se reproduit pas. Le 24 mars le malade se sent très amélioré et part pour Vincennes. L'albumine a complètement disparu.

Dates	Pouls	Tension artérielle	Médicaments	Urine	Albumine
25 février ...	92	15			
26 id.	76	16			
27 id.	76	13	Nitrite de soude .		
27 1/2 après le nitrate..	80	11		3500	Traces.
28 février ...	76	15	id.	750	id.
2 mars	96	11	Théobromine.	1000	id.
3 id.	84	11	id.	3000	id.
4 id.	84	15	id.	4000	id.
5 id.	76	11	Nitrite de soude .	4000	id.
6 id.	76	15	id.	id.	id.
7 id.	80	15	id.	id.	id.
8 id.				id.	id.
9 id.	76	11	id.	id.	0
10 id.	72	13	id.	2500	id.
11 id.	72	16	id. Alimentation	2500	id.
12 id.	68	13	Nitrite de soude .		
13 id.			id.	2500	0
14 id.	76	13	id.	3500	0
15 id.			id.	3500	0
16 id.	72	14	id.	2500	0
17 id.	84	14	id. Alimentation	3500	0
18 id.			id.	3000	0
19 id.			id.	2500	0
20 id.	68	15	id.	1800	0
21 id.			id.	2500	0

OBSERVATION III

J..., Victor 22 ans.

Antécédents héréditaires. — Parents bien portants.

Antécédents personnels. — Le malade a eu la syphilis au régime. Il y a neuf mois environ. Les symptômes ne furent pas très nets et elle ne fut soignée que tardivement pendant environ trois mois. A ce moment, a paru une albuminurie très forte qui disparaît sous le traitement.

Au bout d'un mois. — A cette époque on constate également un dédoublement du second temps provenant vraisemblablement d'un rétrécissement déjà ancien.

Etat actuel. — Le malade se plaint surtout de vives douleurs dans les reins sans propagation aux membres inférieurs. Il en souffre depuis le jour de son entrée à l'hôpital. Il ne présente aucun des petits signes du mal de Bright, les urines sont colorées, peu abondantes (800 gr.) Elles contiennent beaucoup d'albumine (9 gr.) Rien de particulier à l'auscultation pulmonaire. Le malade ne tousse pas. L'auscultation cardiaque avec dédoublement du 2^e bruit siégeant à l'orifice mitral. Foie normal, la rate n'est pas augmentée. On relève des syphilides papuleuses aux jambes.

Le 16 février, on met le malade au régime lacté absolu et l'on institue le traitement par le nitrite de soude.

Le 23 février, plus de traces d'albumine. Interruption du traitement.

Le 28 février, la quantité d'albumine est de nouveau à 0.50. Reprise du régime lacté; l'albumine disparaît bientôt.

Le 13 mars, on reprend l'alimentation ordinaire, le 19 le malade sort guéri.

Dates	Pouls	Pression au sphygmo- manomètre	Pression au tonomètre	Médicaments	Urine	Albumine	Poids
10 février.....					800	6.30	
11 id.					800	6.30	
12 id.		43	12		800	6.30	
14 avant le nitrite	66	14	13				
14 février 1/2 après le nitrite.	52		11	Nitrite de soude..	2100	0.90	
15 id.			13	id.	2500	0.50	62 kil.
16 août nitrite	48	16-3	15	id.	2500	0.30	
16 1/2 après.....	48	14	12				
17 avant.....	44	14	11				
17 après.....	44	12	10 1/2	id.	2100	0.30	
18 avant.....	48	13	12 1/2	id.		0.30	
18 après.....	48	11	10 1/2	id.			
19 avant.....	48	16-14		id.		0.20	
19 après.....	48	13	10				
20 avant.....	48	13	12 1/2				
20 1/2 après.....	48	10		id.	3000	0.10	
21 avant.....	52	14	12 1/2	id.		0	
21 1/2 après.....	50	12	11			0	
22 id.				Plus de nitrite ..		0	62.200

23	id.					0	
24	id.					0	
25	id.		32	14		0	
26	id.		48	14		0	3200
28	id.		72	13		0.05	3500
1 ^{er} mars.		Etant debout 60.				0.25	63.600
2	id.		Etant couché 40.	14		0.05	
3	id.					0	
4	id.					id.	
5	id.					id.	
6	id.					id.	
7	id.		44	15		4000	
8	id.		64 Etant debout.	14		4000	
9	id.		48	15		4000	63.600
10	id.					4000	
11	id.					3000	
12	id.		52	14		3500	63.600
13	id.					3500	
14	id.					3000	
15	id.					2000	
16	id.					2000	640
17	id.					2000	65.200
18	id.					2000	

OBSERVATION IV

L..., Madeleine-Joséphine, 52 ans, couturière.

Antécédents héréditaires. — Nuls.

Antécédents personnels. — Rhumatisme articulaire aigu à diverses reprises. Bronchite chronique datant d'environ 10 ans et qui nécessite son entrée à l'hôpital presque tous les hivers. Depuis un an environ, elle signale de l'œdème intermittent des jambes, de la céphalée et parfois des troubles oculaires variés. Elle entre à l'hôpital le 25 novembre 1901. A l'auscultation on entend quelques râles disséminés dans la poitrine, de l'expiration prolongée aux deux sommets. Le cœur est augmenté de volume, on constate d'une façon intermittente, une ébauche de bruit de galop. La langue est blanche, la malade présente de la diarrhée intermittente. L'urine est peu abondante et contient une notable quantité d'albumine.

Dosée au tube d'Esbach, elle oscille entre 3 et 4 gr. Pas d'œdème. Le diagnostic est posé néphrite interstitielle et sclérose artérielle. On institue le traitement suivant: régime lacté absolu du 25 novembre au 10 décembre. L'albumine reste stationnaire.

Du 10 au 20 décembre on prescrit en plus 4 gr. de lactate de strontium. L'albumine tombe alors de 4 gr. à 1.50.

Du 20 décembre au 1^{er} janvier 1903, on prescrit 1 goutte de teinture de cantharidè, l'albumine remonte un peu, elle oscille entre 2.50 et 3 gr.

Du 1^{er} au 16 janvier, on reprend le régime lacté absolu, l'albumine oscille entre 2 et 4 gr.

Du 16 janvier au 16 février, on redonne 4 gr. de lactate de strontium, l'albumine diminue de nouveau.

Le 16 février on commence l'administration du nitrite de soude avec régime lacté absolu, mais la malade ne peut supporter le régime et elle est mise à une alimentation mixte.

Le 2 mars, elle sort de l'hôpital.

Nous ne donnerons pas la courbe totale de la maladie; nous nous contenterons d'indiquer, brièvement les diverses variations produites pendant les périodes antérieures à l'administration du nitrate de soude.

Le 9 décembre, elle présente 3.50 d'albumine et 1.400 cm. d'urine.

Le 10 décembre lorsqu'on commence l'administration du lactate de strontium elle a 4 gr. d'albumine, et 2.000 cm. d'urine.

Le 14, elle est tombée à 1.50 d'albumine avec 1.600 cm. d'urine.

De ce jour au 20 décembre, au moment où l'on cesse l'administration du lactate elle oscille entre 2 gr. et 1.50. Pendant l'administration de la teinture de cantharide on voit l'albumine monter progressivement à 3 gr. La quantité d'urine est maintenant très sensiblement entre 1.700 et 2.000 cm.

Remise au régime lacté absolu sans traitement, l'albumine reste entre 2 et 3 gr. La quantité d'urine est très variable. De 1.200 à 2.600.

Le lactate de strontium influence peu l'albumine qui se maintient aux environs de 2 gr. 50. Le 16 février, on administre le nitrite de soude.

Dates	Pouls	Tension	Médicament	Urine	Albumine
16 février avant.	88	Gæctier 9 Verdin 11	nitrite de soude	2500	2
id. 4 h. après	112	Gæctier 9			
17 février.....	84	Gæctier 10 Verdin 12	id.	1900	2
18 avant.....	88	Gæctier 10 Verdin 12	id.	1500	2
— 1 h. après....	96	Gæctier 8 Verdin 11			
19 février			id.	1500	2
20 id.			id.	1060	2
21 id.	70	Gæctier 8 Verdin 8	id.	1200	1.90
22 id.			id.	1300	1.50
23 id.			id.	1900	1.60
24 id.			id.	2000	1.50
25 id.	68	Verdin 9	id.	1200	3.50
26 id.			id.	1200	2
27 id.			id.		
28 id.	72	Verdin 8	id.	2000	2
30 id.			id.	2000	2
1 ^{er} mars.....			id.	1500	2.50
2 mars.....			id.	2000	3.50

OBSERVATION V.

Blanc Joseph, âgé de 65 ans, ancien charcutier.

Antécédents héréditaires nuls.

Antécédents personnels : ordinairement bien portant. Il y a trois ans a été soigné à Necker pour des accidents de lithiase rénale. — Il y a un an, à la suite d'un refroidissement il a eu les jambes enflées et a toussé. Il a ressenti des maux de têtes, des vertiges, des étouffements. — Depuis 6 mois, il ne peut plus

travailler, il a des vertiges, des étouffements. Les jambes sont volumineuses, gonflées. La jambe gauche est ulcérée, il s'en écoule de la sérosité.

Il entre à la Pitié dans cet état le 26 mai 1903. Le malade est oppressé ; ses jambes sont œdématisées ; le visage est légèrement bouffi.

Le ventre est gros et contient un peu d'ascite.

Le cœur est augmenté de volume. Le bruit aortique est dur et retentissant. La respiration est rude. Quelques râles sébilitants et quelques ronchus, sont disséminés dans l'étendue des deux poumons.

Le foie déborde des fausses côtes de deux travers de doigt environ.

Le pouls est fort et bondissant. Les urines sont albumineuses.

27 mai. — La tension artérielle est de 22. — Les urines 1 litre. L'albumine est abondante. Le traitement de l'hypertension est institué.

Dates	Tension artérielle	Pouls	Médicaments	Urine	Albumine
27 mai.....	22			1 litre	1.50
28 id.	20	68	Nitrite de soude	2 litres	
29 id.	18	72	id.	2 l. 1/2	0.90
30 id.	id.	—	id.	2 litres	0.30
31 id.	id.	—	id.	3 litres	0.50
1 ^{er} juin	id.	—	id.	2 l. 1/2	0.50
3 id.	id.	—	id.	id.	0.30

L'amélioration persiste.

OBSERVATION VI

D...., 44 ans. Insuffisance mitrale, asystolie légère, œdèmes.

Dates	Pression artérielle	Pression capillaire	Pouls	Médicaments	Urine	Albumine	Poids
22 déc. 1903.	»	»	»	Theobromine 1.50	500	»	»
23 id.	»	»	»	id.	3200	»	»
24 id.	»	»	»	id.	4500	»	»
25 id.	»	»	»	id.	3600	»	»
26 id.	»	»	»	id.	3500	»	»
27 id.	»	»	»	id.	2500	»	»
28 id.	»	»	»	id.	1000	»	»
29 id.	»	»	»	id.	2400	»	»
30 id.	»	»	»	id.	3600	»	»

Date	Press. art.	Press. cap.	Médicaments	Urine	Albumine	Poids
31 décemb.	»	»		3.600		
1 ^{er} janvier.	»	»		1.900	»	71.100
2 id....	»	»		1.100	»	
3 id....	»	»		1.000	»	
4 id....	»	»	Théobromine 1.50	900	»	72.200
5 id....	»	»	id.	2.100	»	
6 id....	»	»	id.	3.100		
7 id....	16	14		2.800		
8 id....	13 1/2	12	Nitrite de soude.	2.400		
9 id....	13	12 1/2	id.	1.500		
10 id....	13 1/2	11	id.	1.200		
11 id....	»	»	id.	1.100	»	70.300
12 id....	13	12	id.	1.000		
13 id....	»	»	Théobromine 1.50	1.000		
14 id....	18	18	Théobromine 1.50	1.400		
15 id....	17 1/2	17 1/2	id.	2.400		
16 id....	»	»	id.	3.200		
17 id....	»	»		200		
18 id....	»	»		1.300		
19 id....	»	»		300	»	71 k.
20 id....	»	»	Théobromine 1.50	500		
21 id....						

OBSERVATION VII

Néphrite syphilitique. Hôpital Beaujon.

Dates	Tension capillaire	Médicaments	Urine	Albumine
21 déc. 1903...	»	Régime lacté.	»	9 gr. 50
28 id.	»	»	»	7.50
29 id.	»	Macération de rein de porc.	»	6
30 id.	»	»	»	6.50
31 id.	10	»	»	6
1 ^{er} janvier....	11	»	»	6
3 id.	11	»	»	4
4 id.	11	»	»	3.5
5 id.	11	»	»	4
6 id.	11	»	»	6
7 id.	12	»	»	4
8 id.	11	»	»	12
9 id.	11.5	»	»	6.5
10 id.	»	Nitrite de soude.	»	4
11 id.	10,5	id.	»	6
12 id.	12	id.	»	5.5
13 id.	»	id.	»	5
14 id.	10,5	id.	»	6
15 id.	10,5	Médication acide.	»	6.5
16 id.	11,5	id.	»	9
17 id.	11	id.	»	9
18 id.	11,5	id.	»	9
19 id.	11	id.	»	12
20 id.	»	Lactate de strontium.	»	9
21 id.	»	»	»	12
22 id.	»	»	»	15
23 id.	»	»	»	12
24 id.	»	»	»	11
25 id.	»	»	»	15
26 id.	»	»	»	12

Le Pr Vaquez a aussi employé dans son service le nitrite de soude. Sa formule est la suivante :

Bicarbonate de soude.....	10 gr.
Nitrate de potassium.....	5 gr.
Nitrite de soude.....	0 gr. 25
à mettre dans un litre d'eau.	

On peut voir que la formule diffère de celle de M. Al. Robin que nous avons citée plus haut, et qu'il le donne à dose encore plus faible.

Le malade doit prendre le matin une quantité de la solution ci-dessus, qui équivaut à 0,05 de nitrite de soude. — Il a aussi donné le nitrite de soude sous la forme de lithial.

Nous empruntons à la thèse de M. Leroy, les observations suivantes, prises dans le service de M. Vaquez.

1^o D..., Insuffisance aortique :

Tension au Potain.....	22
— au Gærtner.....	16

Vingt minutes après absorption d'une cueillerée à bouche de lithial on constate :

Tension au Potain :.....	20
— Gærtner.....	14

2^o N..., 50 ans. Insuffisance aortique.

Tention au Potain :.....	19 à 20
— Gærtner :.....	14

Vingt minutes après absorption d'une cuillerée à bouche de lithial :

Tension au Potain.....	17
— Gærtner.....	13 à 14

3° L..., Insuffisance aortique et mitrale.

Tension au Potain.....	15
— Gærtuer :.....	15 1/2

Vingt minutes après absorption d'une cuillerée à bouche de lithial :

Tension au Potain.....	14 à 15
— Gærtner.....	15

4° P..., 78 ans. Gangrène du pied.

Tension au Potain.....	12
— Gærtner.....	8 1/2

1/4 d'heure après l'absorption d'une cuillerée à bouche de lithial.

Tension au Potain.....	10 à 11
— Gærtner.....	8 1/2

5° B..., 43 ans. Mal de Bright.

Le 8 Mai. — 27 à 28 au Potain. On donne 5 cuillerées à bouche de lithial.—

Le 9 Mai. — 28 à 29 au Potain.

Le 9 et le 10 même traitement.

Le 11. — 28 à 29 au Potain.—

Nous le voyons donc, toutes ces observations montrent d'une façon très nette que le nitrite de soude abaisse toujours la tension sanguine, qu'il n'est pas toxique aux doses employées en thérapeutique, et que les seuls accidents qui ont pu être notés furent des troubles gastriques facilement évitables en fractionnant les doses.

CONCLUSIONS

Les agents de la médication hypotensive, en dehors des agents physiques, des iodures et de certaines préparations organiques sont surtout constitués par les médicaments du groupe des nitrites.

Tous ces médicaments agissent dans l'économie par suite de leur décomposition au contact des globules sanguins et mise en liberté d'acide azoteux.

Leur action sur la circulation et en particulier sur la tension sanguine est due à des phénomènes de vaso-dilatation se produisant par suite d'une excitation des nerfs vaso-dilatateurs périphériques.

Le nitrite de soude possède sur le nitrite d'amyle, la nitroglycérine, le tétranitrate d'érythrol, l'avantage d'agir lentement et longuement.

L'action toxique sur les globules qu'on lui a pendant longtemps attribué et qui a empêché son emploi thérapeutique en France est réelle. Mais elle ne doit pas entrer en ligne de compte, lorsqu'on emploie cette substance à doses thérapeutiques ; et l'étude clinique montre que le nitrite de soude peut être administré à doses faibles mais efficaces pendant un temps assez long.

Vu : LE DOYEN,
DEBOVE.

Vu : LE PRÉSIDENT DE THÈSE,
POUCHET.

Vu et permis d'imprimer :
LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- BAINS. — *Pharmacautische Rundschau*, 1884-452.
- BINZ. — Etude physiologique des nitrates. *Archiv fur Experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, 1884-133
- BRADBURY. — Etude physiologique du groupe de nitrite et de nitrate. *British medical Journal*, 1895-1213
- BRUEL. — Etude Physiologique et thérapeutique du Nitrite d'amyle. *Thèse Paris*, 1876.
- CHAMPION et BERGERON. — *Comptes Rendus Aca. Sciences*, 1871.
- COLLISCHORN. — *Medicinische Wochenschrift*, 1894 N° 14.
- FEREIRA. — Etude clinique de la Nitro-glycérine *Bull. gl. de Therap.*, 1888.
- GRANGÉE.... *Transact Roy. Soc. Edimb.* mai 1868.
- GIACOSA. — Emploi Thérapeutique du Nitrate d'amyle Berlin 2^e Edition, 1877.
- HAY. — Etude de la nitro-glycérine *Transact. Roy. Societ Edim-bury* XXXII p. 1 p. 67.
- HÉNOQUE. — Etude spectroscopique du Nitrate de soude sur le *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1883-669

- HUCHARD. — Etude clinique de la trinitrine *Bull. Général de Thérap.* 1883
- Sur le Tétranitrate d'Erythrol *Journal des Praticiens*, 5 mars 1901.
- La Médication hypotensive *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1903.
- HUCHARD ET ELOY. — Recherches expérimentales sur l'action physiologique du nitrite de soude. *Comptes Rendus de la Société de Thérapeutique*, 1883, 207.
- JOLYET ET REGNARD. — Action des nitrites sur la capacité respiratoire du sang. *Gazette Médicale de Paris* 1876. — In Thèse Regnard. Paris, 1878.
- KOBER. — Lehrbuch der Intoxicationen Stuttgart. 1893, p. 494.
- LAUDER BRUNTON. — *Hospital Reports*, 1899-1900.
- LAUDER BRUNTON ET TAIT. — Action thérapeutique de la Nitroglycérine.
- LAIR. — *Hospital Reports*, 1876. *Bull. général de Thérap.* 1884, I. p. 40.
- LEECH. — Le groupe des Nitrites. *Brit. Médic. Journal.* 1893 II. 6. 58.
- LEROY. — Etude de la Sphygmomanométrie et des différents appareils. Thèse, Paris. 1903.
- LITTLEJOHN. — *Edimbourg Méd. Journal*, 1885-97.
- MAKGILL ET MAVROGORDATO. — Action physiologique des Nitrites. *The Journal of Physiol.* XXI. 160.
- MANSOIN. — Etudes sur les Substances Methemohylobinisantes. *Archiv. internat. de Pharmacodynamie.* 1899. 307.
- MARIEUX. — Recherches sur les propriétés physiologiques de la trinitrine. Thèse, Paris. 1883.
- MARSHALL. — Action comparative des nitrites et de la digitale. *The Journal of Physiol.* 1897-1898. 1.
- PONCHET. — Leçons de Pharmacodynamie. 1^{re} Série. Paris, Doin.
- RABUTEAU. — Eléments de Toxicologie. 1874. Paris, p. 198.
- REGNARD. — Variations pathologiques des Combustions Respiratoires. Thèse, Paris. 1878.
- WEYL. — *Virchow Archiv.* XCVI. 1884. 476.